

(54) PRODUCTION OF MICROCAPSULE AGENT

(11) 63-79818 (A) (43) 9.4.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-223680 (22) 24.9.1986
 (71) TSUMURA JUNTENDO INC (72) ISAO MORISHITA(2)
 (51) Int. Cl'. A61K9/50,A61K9/58,A61K9/62

PURPOSE: To obtain the titled formulation, by suspending a blend of a drug with an organic solvent and inorganic compound and further an acrylic resin derivative, etc., in a viscous liquid, adding water, etc., and obtaining a deposited microcapsules, etc., having a low production cost and capable of eluting the drug at a specific pH.

CONSTITUTION: Water or a viscous liquid prepared by suspending water or both are added to a suspension obtained by suspending a blend of a drug, e.g. erythromycin, aspirin, vitamin E, etc., an organic solvent, e.g. ethanol, methanol, etc., and inorganic compound, e.g. talc, silicic acid anhydride, magnesium oxide, etc., and further an acrylic resin derivative, e.g. Eudragit L, etc., or hydroxypropyl methyl cellulose phthalate, in a viscous liquid, e.g. liquid paraffin, etc., to give deposited microcapsules, and produce the aimed microcapsule agent. The agent is capable of absorbing the drug in a part optimum for absorption and relieving the irritation given to other organs.

(54) PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION

(11) 63-79820 (A) (43) 9.4.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-224671 (22) 22.9.1986
 (71) NITTO ELECTRIC IND CO LTD (72) SHOICHI TOKUDA(3)
 (51) Int. Cl'. A61K31/135,A61K9/70

PURPOSE: To obtain the titled sustained release formulation, by forming a base layer containing isoproterenol and citric acid (percutaneous absorption improver) in a specific pressure-sensitive adhesive on a flexible carrier and capable of sustainably releasing the isoproterenol for a long period.

CONSTITUTION: A pharmaceutical formulation for percutaneous administration obtained by blending isoproterenol hydrochloride [1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoethanol hydrochloride] and citric acid with a pressure-sensitive adhesive formed from a copolymer consisting of 40~75wt% 2-ethylhexyl acrylate with 5~40wt% vinyl acetate and 20~50wt% methoxyethyl acrylate, applying the resultant blend to a release linear, drying the coat to form a base layer and transferring the above-mentioned base layer onto a flexible carrier. 1~25wt%, particularly 2~15wt% isoproterenol hydrochloride and 0.2~5wt%, particularly 0.5~3wt% citric acid are preferably contained in the base layer.

7)

(54) COMPOSITION FOR ANIMAL THIAMPHENICOL INJECTION AND SOLUTION THEREOF FOR INJECTION

(11) 63-79822 (A) (43) 9.4.1988 (19) JP
 (21) Appl. No. 61-225700 (22) 24.9.1986
 (71) FUJITA SEIYAKU K.K. (72) KAZUO SAKAI
 (51) Int. Cl'. A61K31/165,A61K9/08//(A61K31/165,A61K31:79)

PURPOSE: To obtain the titled stable and concentrated composition, by blending thiampenicol with 2-pyrrolidone and, as necessary, polyvinylpyrrolidone and capable of using only a required amount in use and preserving the residual liquid for reuse.

CONSTITUTION: A composition for injection containing 5~35pts.wt. thiampenicol, the remainder of 2-pyrrolidone and, as necessary, 1~30pts.wt. polyvinylpyrrolidone having 5,000~100,000, preferably 10,000~17,000 average molecular weight as a stabilizer. The above-mentioned composition is dissolved in water or a polyhydric alcohol, e.g. triethylene glycol, ethylene glycol monoethyl ether or glycerol, to provide a given concentration, normally 50~200mg/ml to prepare a solution for injection. The thiampenicol can be sustained at a high concentration in the living body after injection by using the above-mentioned solution for injection.

⑫ 公開特許公報 (A)

昭63-79820

⑤Int.Cl.⁴
A 61 K 31/135
9/70
31/135

識別記号 A B N
A C D

厅内整理番号
7330-4C
K-6742-4C

⑬公開 昭和63年(1988)4月9日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭発明の名称 経皮投与用医薬製剤

⑮特 願 昭61-224671

⑯出 願 昭61(1986)9月22日

⑰発明者 徳田 祥一	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑰発明者 大塚 三郎	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑰発明者 伊藤 祐輔	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑰発明者 木之下 隆士	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑰出願人 日東電気工業株式会社	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号
⑰代理人 弁理士 澤 喜代治	

明細書

1. 発明の名称

経皮投与用医薬製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 塩酸イソプロテレノール及びクエン酸を感压性粘着剤に含有させて成る基剤層が柔軟な担持体上に形成され、該感压性粘着剤が2-エチルヘキシルアクリレート40~75重量%、酢酸ビニル5~40重量%、メトキシエチルアクリレート20~55重量%の割合からなるこれらモノマーの共重合体である経皮投与用医薬製剤。

(2) 上記基剤層において、塩酸イソプロテレノールの含有量が1~25重量%、クエン酸の含有量が0.2~5重量%である特許請求の範囲第1項に記載の経皮投与用医薬製剤。

3. 発明の詳細な説明

(a) 産業上の利用分野

本発明は経皮投与を目的としたテープ状の医薬製剤であつて、感压性粘着剤中に有効成分である塩酸イソプロテレノールと、該塩酸イソプロテレ

ノールの皮膚透通性を向上させるためのクエン酸を含有させてなる経皮投与用医薬製剤に関するものである。

(b) 従来の技術

イソプロテレノールは交感神経のβ受容体に作用し、心収縮力の増強、心拍出量の増加、末梢血管の拡張、気管支平滑筋の弛緩作用などを引き起こし、各種の高度の徐脈、殊にアゲムス・ストーカス症候群における発作防止や喘息発作時の呼吸困難に通用されている。

従来、イソプロテレノールを生体内に投与する方法としては、一般に、当該薬物を1日3~4回、合計45から60mg経口的に投与している。

(c) 発明が解決しようとする問題点

しかしながら、イソプロテレノールを服用した場合には、小腸型等で硫酸抱合を受け、又血漿中の主要代謝物は、不活性なイソプロテレノールの硫酸抱合体で、活性なフリーのイソプロテレノールは非常に低濃度であるから生物学的利用率の極めて低い薬物である。

又、比較的持続時間が短いため1日3~4回の投与が必要であり、従って、夜間の発作を抑制・防止しえない場合があり、特に明け方時によく起る喘息発作には良好な効果が得られず、イソブロテレノールを長時間に亘って持続的に放出する製剤が望まれているが、いまだこのような製剤は見当たらない。

また、感圧性粘着剤や水溶性高分子中に薬物を含有させ、テープ状もしくはシート状に成形し、被着体である皮膚や粘膜に貼付して治療を行おうとする例は多くみかけるが、これらの剤型を塩酸イソブロテレノールに適用した例はない。

更に、クエン酸を上記感圧性粘着剤や水溶性高分子中に薬物と共に配合した例は特開昭57-70816号公報、特開昭56-100715号公報、特開昭60-193920号公報などに見られるが、これらは薬物の安定性の向上やゲル構造の安定性を目的に配合したものである。

本発明は上記従来の問題点を解決するためのものであり、その目的とするところは、皮膚接着性

ソブロテレノール及びクエン酸を感圧性粘着剤に含有させてなる基剤層が柔軟な担持体上に形成され、該感圧性粘着剤が2-エチルヘキシルアクリレートを40~75重量%、酢酸ビニル5~40重量%、メトキシエチルアクリレート20~55重量%の割合からなるモノマーの共重合体で形成されていることを特徴とするものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明者らは塩酸イソブロテレノールの放出性に優れた経皮投与用医薬製剤を開発するにあたり、モノマーの共重合体の種類や組成を種々検討したところ2-エチルヘキシルアクリレートとメトキシエチルアクリレートを主成分としたものが、塩酸イソブロテレノールの放出性に優れる一方、この2種のモノマー組成から成る共重合体だけでは凝集力が低く離残り現象が発現した。そこで、この系に酢酸ビニルを加え共重合したところ、塩酸イソブロテレノールの放出性にあまり影響をおよぼさず、凝集力が向上し、離残り現象が解消されることを見い出した。

の基剤層中に、有効成分である塩酸イソブロテレノールと、該塩酸イソブロテレノールの経皮吸収性を向上させるクエン酸を含有させ、これによって、該塩酸イソブロテレノールを効果的に経皮吸収させて優れた薬効を発現させうる経皮投与用医薬製剤を提供することにある。

(d) 問題点を解決するための手段

本発明者らは上記の問題点を解決すべく観察検討を重ねた結果、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メトキシエチルアクリレートの3種のモノマーの共重合体が粘着性成分として好適であり、これに塩酸イソブロテレノールを含有させて形成した基剤層は塩酸イソブロテレノールの放出性に優れることを見い出した。特に、この基剤層中にクエン酸を配合すると、塩酸イソブロテレノールの安定性にさ程影響を与えないが、配合しないものに比べて放出性、持続性が倍加することを見い出し、本発明を完成するに至ったものである。

即ち、本発明の経皮投与用医薬製剤は、塩酸イ

次に、これら3種のモノマーの配合比を検討したところ、酢酸ビニルが5重量%以下だと離残り現象が見られ、一方、40重量%以上だと皮膚接着力が低下すると共に塩酸イソブロテレノールの放出性に悪影響を与えるとの知見を得た。

又、2-エチルヘキシルアクリレートが40重量%以下だと凝集力が低く好ましくない。

更に、またメトキシエチルアクリレートが20重量%以下だと塩酸イソブロテレノールの放出性が低下し、また、55重量%以上だとゲル化が起こることが認められた。

そして、これら3種のモノマー成分からなる組成比でさらに好ましい割合は2-エチルヘキシルアクリレート45~60重量%、酢酸ビニル15~30重量%、メトキシエチルアクリレート25~40重量%の範囲である。

本発明に用いられる塩酸イソブロテレノールは1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-イソブロピルアミノエタノールの塩酸塩であり、該塩酸イソブロテレノールを基剤層中に1~25重量

%の範囲、好ましくは2~15重量%の範囲で配合するのが望しく、その配合量が1重量%未満になると治療効果が乏しく、一方25重量%を超えると治療効果に限界が生じ、利用率が低下するので経済的に不利である。

上記の2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メトキシエチルアクリレートの3種のモノマーの共重合体よりなる感圧性粘着剤に塩酸イソプロテレノールを含有させ、かくして得られた基剤層を柔軟な担持体上に形成した経皮投与用医薬製剤は、これをヒト皮膚に貼付した場合、塩酸イソプロテレノールの放出性も良好であり血漿中の塩酸イソプロテレノール濃度も長時間ほぼ一定値を示すのである。

ところが、驚くべきことに、この基剤層中にクエン酸を含有させると、さらに放出性が高まることが見い出された。この理由は明確ではないが、核磁気共鳴スペクトルなどの分析結果によると塩酸イソプロテレノールがクエン酸塩の形になり基剤層中の移動速度が増すと共に角質の透過速度

用できるが、好ましいものとしてはポリオレフィン、ポリエステル、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミドなどのフィルム又はシート、ゴム及び/又は合成樹脂製発泡シート又はフィルム、不織布、織布、紙、箔などを挙げることができる。この場合、塩酸イソプロテレノール類や感圧性粘着剤等の基剤成分の変質を防止するために片面に金属を蒸着した遮光性の担持体を使用することもできる。

そして、上記担持体には、物理的手法又は化学的手法により、孔、切れ目などを施してカユミ等を防止するようにしてもよい。

上記担持体には必要に応じて基剤層との密着力を高めるために、コロナ放電処理、プラズマ処理、酸化処理などが施される。

なお、本発明の経皮投与用医薬製剤においては、担持体の表面に形成した基剤層の露出面を、制離処理を施した紙、ポリエチレンテレフタレートの如き可換性を有する制離フィルムで被覆して保護するのが好ましい。

も増加したことによると思われる。このことは、製剤中の塩酸イソプロテレノールの利用率が高まつて経済的にも有利であり、また、塩酸イソプロテレノールの皮膚透過性が優れることから貼付する製剤面積を小さくすることができ、このため、皮膚刺激性も低減せうるので安全面でも有利なのである。

本発明で用いられるクエン酸は、上記基剤層に0.2~5重量%、好ましくは0.5~3重量%の範囲で配合するのが望ましく、0.2重量%未満では目的とする効果が得られず、一方、5重量%以上ではクエン酸による皮膚刺激性の問題が生じるから好ましくない。

また基剤層中には塩酸イソプロテレノールの分解抑制剤(安定化剤)としてよく知られているエチレンジアミン四酢酸やそのナトリウム塩などを配合してもよい。

更に、本発明に用いられる担持体としては皮膚に適用したときに若しい異和感を感じさせない程度に柔軟性を有するものであれば各種のものを使用

又、本発明の経皮投与用医薬製剤は、水分不透性に優れる包装資材、例えばアルミニウム箔とプラスチックフィルムとのラミネートフィルムからできた袋に一個づつ又は一括して収納し、保存、流通に供するのがよい。

(e) 作用

本発明の経皮投与用医薬製剤は、皮膚を通して循環血中に塩酸イソプロテレノールを持続的には一定速度で吸収させるものであり、経口投与と異なり肝臓での初回通過効果、小腸壁での不活性化も受けず製剤中の塩酸イソプロテレノールの利用率が高い作用を有するのである。

又、この製剤の特徴はクエン酸を添加したことにより塩酸イソプロテレノールの移動性や吸収性を向上させ、これによって、製剤中の塩酸イソプロテレノールの利用率を高めることができ、これらのことにより製剤の貼付面積を小さくすることができる作用も有するのであり、このように、製剤の貼付面積を小さくできるから皮膚刺激性も軽減せうる作用も生じるのである。

(1) 実施例

以下、本発明を実施例に基づき更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。なお、実施例中、部又は%とあるのは重量部又は重量%を示す。

実施例 1

不活性ガス雰囲気下で四ツ口フラスコ内に2-エチルヘキシルアクリレート50部、酢酸ビニル30部、メトキシエチルアクリレート20部を仕込み、更に、重合開始剤として過酸化ベンゾイル0.2部を添加して重合を開始させた。

攪拌速度と外浴温度の調節、及び酢酸エチルの滴下によって内浴温度を58~62℃に制御し、約12時間重合反応を行い共重合物溶液を得た(固体分濃度28.0%)。

得られた共重合物溶液に塩酸イソプロテノールとクエン酸を添加混合し、離型ライナー上に乾燥後の塗布厚が50μとなるように塗布乾燥して基剤層を形成し、これを、コロナ処理を施して

て、塩酸イソプロテノールの含有量は10.0%であり、又クエン酸の含有量2%である。

実施例 3

不活性ガス雰囲気下で四ツ口フラスコ内に2-エチルヘキシルアクリレート45部、酢酸ビニル20部、メトキシエチルアクリレート35部を仕込み、以下、実施例1と同様の操作を行い共重合物溶液を得た(固体分濃度29.0%)。

得られた共重合物溶液に塩酸イソプロテノール、クエン酸及びエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムを添加混合し、離型ライナー上に乾燥後の塗布厚が50μとなるように塗布乾燥して基剤層を形成し、これを、ウレタンフィルムに転着して本発明の経皮投与用医薬製剤を得た。

得られた経皮投与用医薬製剤の基剤層において、塩酸イソプロテノールの含有量は12.5%であり、又クエン酸の含有量は3%であり、更にエチレンジアミン四酢酸二ナトリウムの含有量は1.5%である。

比較例 1~3

ポリエチレンフィルムの当該コロナ処理面上に転着して本発明の経皮投与用医薬製剤を得た。

得られた経皮投与用医薬製剤の基剤層中において、塩酸イソプロテノールの含有量は7.5%であり、又クエン酸の含有量は1.0%である。

実施例 2

不活性ガス雰囲気下で四ツ口フラスコ内に2-エチルヘキシルアクリレート60部、酢酸ビニル10部、メトキシエチルアクリレート30部を仕込み、以下、実施例1と同様の操作を行い共重合物溶液を得た(固体分濃度28.9%)。

得られた共重合物溶液に塩酸イソプロテノールとクエン酸を添加混合し、離型ライナー上に乾燥後の塗布厚が40μとなるように塗布乾燥して基剤層を形成し、これを、ポリエチレンテフレートーエチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルムのエチレン・酢酸ビニル共重合体フィルム側表面に転着して本発明の経皮投与用医薬製剤を得た。

得られた経皮投与用医薬製剤の基剤層中において

比較例1~3は実施例1~3に対応しており、各実施例からクエン酸を除き、他の実施例と同様に行い、目的とする経皮投与用医薬製剤を得たものである。

比較例 4

経口投与用の製剤(塩酸イソプロテノールの含量が15mgの錠剤)。

実施例1~3及び比較例1~4を人体に適用した後の血中濃度の経時的変化を第1表に示す。

なお、第1表において、実施例1~3及び比較例1~3の試験片の大きさは各々30cm²とした。

(以下余白)

第1表中の血漿中イソプロテレノール濃度測定法

第1表

適用後の時間(h)	血漿中の薬物濃度 (ng/ml)				
	3	6	9	12	24
実施例 1	0.32	0.48	0.49	0.37	0.35
実施例 2	0.33	0.50	0.48	0.35	0.30
実施例 3	0.40	0.59	0.52	0.45	0.40
比較例 1	0.14	0.20	0.21	0.14	0.15
比較例 2	0.16	0.22	0.20	0.15	0.14
比較例 3	0.18	0.23	0.22	0.17	0.17
比較例 4	0.25	0.08	-	-	-

上記各試験片を人体の胸部に適用後、第1表に示す各時間経過毎に5ml採血し、この採血した血漿を直ちに遠心分離して得た血漿2mlに活性アルミナ60mg、0.1Mエチレンジアミン四酢酸ニナトリウム水溶液(1Mの塩酸を含む)1mlを加え、更に3Mトリスー塩酸バッファー1mlを加えてpHを8.6に調整する。これを15分間緩やかに搅拌し、アルミナが沈降するまで放置する。次いで、上澄を取り除き、更に蒸留水でアルミナを洗浄し乾燥させる。これに0.1Mリン酸水溶液200μlを加え、2分間緩やかに搅拌し、遠心分離して上澄液を液体クロマトグラフ用試料とする。この試料を下記条件に設定した液体クロマトグラフで測定する。

カラム： Nucleosil 7 C 18

内径4.6mm、長さ250mm

溶離液： メタノール水溶液(該溶液中に占めるメタノールの容積比は40%)

製剤中の塩酸イソプロテレノールの残存率の測定

方法

各実施例及び各比較例の経皮投与用医薬製剤2.5cm²を10分割し、これにメタノール30mlを加えて振り混ぜ塩酸イソプロテレノールを抽出する。この抽出操作を3回繰り返した後、全抽出液を合わせ、メタノールで正確に100mlとし、試料溶液とする。この試料溶液を下記の条件でHPLC法にて分析し、製剤中の塩酸イソプロテレノールの含有量を測定した。

カラム： Nucleosil 7 C 18(内径4.6mm、長さ150mm)

溶離液： メタノール水溶液(該溶液中に占めるメタノールの容積比は50%)

100ml

酢酸

2g

ラウリル硫酸ナトリウム 0.02g

0.02g

第2表

保存期間(月)	製剤中の塩酸イソプロテレノールの残存率 (%)			
	1	2	3	4
実施例 1	97.8	96.5	93.4	92.1
実施例 2	97.4	96.0	94.7	92.5
実施例 3	97.9	95.8	93.7	92.0
比較例 1	98.5	96.0	94.7	92.7
比較例 2	98.5	96.4	94.2	92.1
比較例 3	99.4	98.3	96.4	95.2

注) 保存温度は40℃である。

溶離液流速： 1.0ml/min

検出器： 紫外線吸光光度計(測定波長 280 nm)

製剤中の塩酸イソプロテレノール残存率

$$\text{残存率} = \frac{\text{測定時の含量}}{\text{製剤の初期含量}} \times 100 (\%)$$

第1表より、実施例品は比較例品に比べて、塩酸イソプロテレノールの皮膚透通性が優れ、長時間に亘って、塩酸イソプロテレノールの血中濃度が高く、しかも安定していることが認められる。

又、第2表より、クエン酸は塩酸イソプロテレノールの安定性にき程影響を与えるものではないことが認められる。

(a) 発明の効果

本発明の経皮投与用医薬製剤は皮膚に適用して塩酸イソプロテレノールを経皮吸収させるものであるから取り扱いが極めて簡便であり、しかも長時間に亘って血中の塩酸イソプロテレノールの濃度が略一定となるから頻繁に使用する必要がなく、この結果、血中濃度の不均一性に伴う副作用の心配がないと共に、長時間に亘り有効な薬理効果を奏するのである。

又、本発明の経皮投与用医薬製剤は、皮膚を通して循環血中に塩酸イソプロテレノールを持続的にほぼ一定速度で吸収させるものであるから経口投与と異なり肝臓での初回通過効果、小腸壁での不活性化も受けず製剤中の塩酸イソプロテレノールの利用率が高い効果を有するのである。

特に、本発明の経皮投与用医薬製剤はその基剤層中にクエン酸を添加して塩酸イソプロテレノールの移動性や吸収性を向上させたものであり、製剤中の塩酸イソプロテレノールの利用率を高めることができるから製剤の貼付面積を小さくすることができる。このため、皮膚刺激性も軽減できるので、安全面上も好ましい効果を有するのである。

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人弁理士 深 喜代治

